

Japanese Patent Application Kokai Publication No. (JP-A) S63-255231 (unexamined, published Japanese patent application) [Patent Document 8]; publication date: October 21, 1988

Title: Embolic agents

5 This document discloses sintered microparticles of calcium hydroxy apatite or calcium phosphate having an average particle diameter of 10 µm to 1000 µm for use as embolic agents in the treatment of malignant tumors. Antitumor agents may also be adsorbed onto the microparticles. By injecting the particles into an artery leading to a tumor site, the particles are retained within the tumor as a microembolus, stopping the nutrient supply to the tumor, and
10 maintaining the antitumor agents at the tumor site at a high concentration and for a prolonged period of time. Due to a synergistic effect from the discontinuation of the blood flow and the sustained release of antitumor agents, the invention of this document provides a remarkable antitumor effect.

15 The invention disclosed in this document relates to a use, as a microembolus, of injected calcium hydroxy apatite particles onto which antitumor agents have been adsorbed in the treatment of cancer. However, the document does not suggest orally administering these particles or using these particles as intestinal absorptive antitumor agents.

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭63-255231

⑬ Int.Cl.⁴

A 61 K 33/42

識別記号

ADU

厅内整理番号

7431-4C

⑭ 公開 昭和63年(1988)10月21日

審査請求 有 発明の数 2 (全5頁)

⑮ 発明の名称 塞栓剤

⑯ 特 願 昭62-91374

⑰ 出 願 昭62(1987)4月14日

⑱ 発明者 鶴 純 明 東京都練馬区田柄3丁目9番7-303

⑲ 出願人 株式会社 アルスジヤ 東京都港区浜松町1丁目8番1号
パン

⑳ 出願人 鶴 純 明 東京都練馬区田柄3丁目9番7-303

㉑ 代理人 弁理士 牧 哲郎 外2名

明細書

1. 発明の名称

塞栓剤

2. 特許請求の範囲

(1) リン酸カルシウムの焼結微小粒体であつて、その

焼成温度が600~1350℃で、

化学量論比Ca/Pが1.0~2.0で、

平均粒径が10~1000μmで

あることを特徴とする塞栓剤。

(2) 焼成温度が600~1350℃で、

化学量論比Ca/Pが1.0~2.0で、

平均粒径が10~1000μmで

あるリン酸カルシウムの焼結微小粒体に、抗レッドウード剤を吸着させて成る塞栓剤。

(3) 特許請求の範囲第1または2項において、

化学量論比Ca/Pが1.66...であることを特徴とする塞栓剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、癌のような悪性しゅようには有効な抗癌法に用いる塞栓剤の発明である。

(従来技術およびその問題点)

癌による死亡者数は年々増加しており、早期発見とともに、切除不能例に対する有効な治療法の開発が望まれている。

そこで、しゃよう局所に高濃度の創底剤を作用させる目的で、セルディング(Seldinger)法などの經皮的血管カテーテル術により、創底剤の動脈内ワンショット動注法が一般に行われるようになつた。しかし、ワンショット動注法も、しゃよう局所での一過性の高薬剤濃度は得られるが、血流による薬剤の流出が速く、しゃよう局所で高濃度を長期間に維持することはできず、必ずしも効率の良い方法とはいえない。

また、ゼラチンスポンジを用いた塞栓法は有効な治療法ではあるが、被膜外板調部、娘胎部、門脈内しゅよう症には効果が乏しく、否定、長期の予後は不良である。

このため、診断的有用性があり、ワンショット

効性療法の欠点を補い、直接療法の治療成績を向上させるための直接効果を有する直接剤の開発が要望されている。

(発明が解決しようとする問題点)

本発明の目的は、それ自体がしゅように対し診断的有用性を発揮すると共に、他の制癌剤と併用することにより制癌剤がしゅよう内で高濃度を保ち、制癌剤としゅようが長時間接触し続けるような直接効果の高い直接剤を提供することにある。

(問題点を解決するための手段)

本発明者は、上記目的を達成するため鋭意研究した結果、特定のリン酸カルシウム焼結体が微小直接としてしゅよう内に停滞して血流を遮断し、併用する制癌剤を徐放性にして差しむ抗しゅよう効果を発揮することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明の第1発明の直接剤は、ハイドロキシ・カルシウム・アバタイト焼結体(HAP)あるいは3リン酸カルシウム焼結体

また、本発明で用いるリン酸カルシウム焼結体の組成において、CaとPとの含有比は1.0とCa/P<2.0とすることが好ましい。Ca/Pが上記の範囲を外れると溶解度が増大し制癌剤の徐放性効果が減少するという問題を生じる。

さらに、本発明で用いるリン酸カルシウム焼結体の製造に際して、その焼成温度は600~1350°Cとすることが好ましい。焼成温度が600°C未満では充分に造粒できず、マクロファージのようなモノサイトの吸着性が低下するという問題を生じ、焼成温度が1350°Cを超えるとアバタイト自身が分解して活性状態のセラミックスが形成できないという問題を生じる。

(作用)

本発明の直接剤を癌のsuchなしゅよう局部に通ずる動脈に注入すると、微小直接としてしゅよう内に停滞し、しゅようへの栄養補給を断つと共に、併用する制癌剤を局部に長時間高濃度に保ち、しゅようの発育を抑制する。

(実施例)

(TCP)のようなリン酸カルシウムの焼結微小粒体からなり、その焼成温度が600~1350°Cで、平均粒径が1.0~1000μmで、且つ化学量論比Ca/Pが1.0~2.0であることを特徴とする。

また、本発明の第2発明の直接剤は、焼成温度が600~1350°Cで平均粒径1.0~1000μmで且つ化学量論比Ca/Pが1.0~2.0の、ハイドロキシ・カルシウム・アバタイト焼結体(HAP)あるいは3リン酸カルシウム焼結体(TCP)のようなリン酸カルシウムに、アドリアマイシンやマイトマイシンCなどの他の制癌剤を吸着させることを特徴とする。

本発明で用いるハイドロキシ・カルシウム・アバタイト焼結体あるいは3リン酸カルシウム焼結体は、平均粒径が1.0~1000μmである。平均粒径が1.0μm未満では、動注の際に血流に流れされ腎臓に詰まりやすいという問題を生じ、平均粒径が1000μmを超えると、動注が困難であるという問題を生じる。

以下、本発明を実験しゅようやヒト肝悪性しゅように適用した実施例を挙げる。

実施例1

BALB/cマウスの右後肢筋肉内に移植したMethAしゅようを用い、第1及び第2発明のアバタイト直接化療法の効果について検討した。

使用したリン酸カルシウムは、焼成温度700~800°C、化学量論比Ca/P 1.66...、平均粒径5.0~1000μmのハイドロキシ・カルシウム・アバタイト(純アバタイト:HAP)である。

しゅよう移植後2週目に両側の坐骨骨動脈よりアドリアマイシン(ADR 1.5mg/kg)を単独動注した群、アバタイト(HAP 20mg/kg)を単独動注した群、アバタイト(HAP)とアドリアマイシン(ADR)を吸着混合して動注した群について、眼底静脈より経時的に採血した血清のADR濃度と動注後30分間のしゅよう内ADR濃度の測定(HPLC法)、および抗

しゃよう効果の判定を行い、各群を比較検討した。

血清ADR濃度は、両群とも動注後2分でピークを示したが、HAPによる塞栓化学療法群はADR単独群に比較して10分まで有意($p < 0.005$)に低値であった。(図1)。

またしゃよう内ADR濃度はHAP-ADR塞栓法群で有意($p < 0.001$)に高値を示した。すなわちHAP塞栓化学療法を行うことで、しゃよう内に、より高濃度のADRが捕捉されたと考えられた(図1)。

しゃよう発育に対する塞栓療法の効果は、ADR(1.5 mg/kg)注入のみでは、しゃよう抑制効果が認められなかつた。しかしHAP-ADR塞栓化学療法群では著大なしゃよう発育抑制効果が見られた。またHAP塞栓療法のみでもADR単独に比べてしゃよう発育抑制効果が認められた(図2)。

実施例2

肝細胞癌切除不能例の15例を対象とした。

た。すなわちPR以上の奏効率は47%で、MR以上を含めたしゃよう縮小効果は73%であった(図3)。

(発明の効果)

以上説明したように、本発明によれば、特定社のハイドロキシカルシウム・アバタイト焼結体もしくは、3リン酸カルシウム焼結体のようなリン酸カルシウム粒子を、塞栓療法の塞栓剤として使用すると、生体を刺激することなく、従来の塞栓療法に比し、HAP塞栓療法では1回投与のみで治療効果に改善を認めた。HAPが微小塞栓としてしゃよう内に停滞し、制癌剤は徐放性となり、またHAPによる血流遮断との相乗作用によって恐しい抗しゃよう効果を認めた。さらに制癌剤の增量も可能である。

本発明の塞栓剤が生体親和性に優れ生体を刺激しないことは、本発明におけるリン酸カルシウムが本来、脊椎動筋の骨成分と同一物質か極めてそれに近い物質であることに由来するものと考えられる。またこの物質は無毒性で無抗原性であるか

使用したリン酸カルシウムは、実施例1と同じ純アバタイトADRである。

肝底取扱い規約に準じ、しゃようの括がりを血管造影、CTより検討し、2区域以内5例、3区域以内3例、4区域または遠隔転移を有する例7例で、これらは塊状型7例、結節型6例、混合型2例に区別できた。

薬剤はADR(20~50mg)をHAPに混和、吸着したものを用いた。

HAP-ADRの投与は、胃十二指腸動脈への注入について安全性が確認されていないので、固有肝動脈またはそれより肝側に投与した。治療回数は1回であった。

治療効果の判定は、主に血管造影で行い、超音波所見も参考にして、しゃようの面積縮小率について判定した。

治療成績は、50%以上のしゃよう縮小を認めたもの(PR)は7例、20~50%縮小(MR)は4例、25%以下の縮小(NC)は4例で、25%以上の増大(PD)は認めなかっ

ら副作用もほとんどない。さらに、造影作用を有するからしゃようの位置や大きさを知ることができ、診断においても極めて有用である。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、アドレアマイシン(ADR 1.5 mg/kg)を用いた塞栓化療法におけるマウスのADR血中濃度の時間的変化を示すグラフ。

第2図はアドレアマイシン(ADR 1.5 mg/kg)を用いた塞栓化療法におけるしゃようの大きさの時間的変化を示すグラフ。

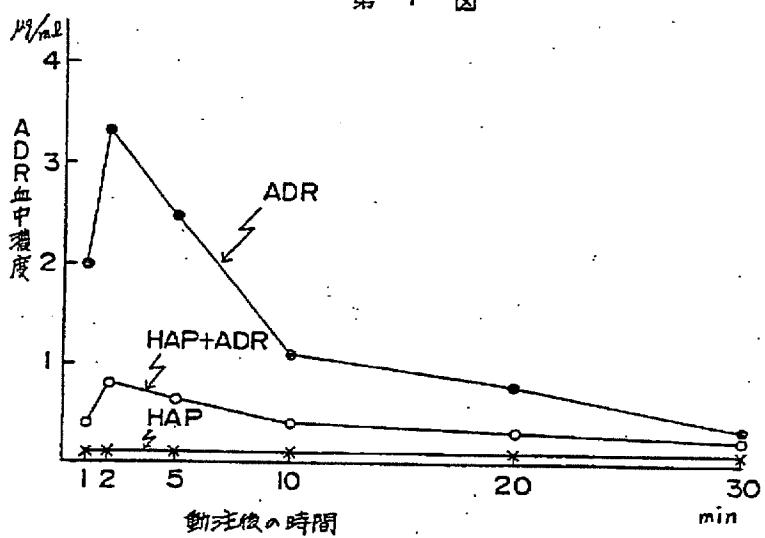
第3図は、ヒトの塞栓化療法におけるしゃようの大きさの時間的変化15例を示すグラフ。

第4図はアドレアマイシン(ADR 1.5 mg/kg)を用いた塞栓化療法1時間後におけるしゃよう内ADR濃度の表である。

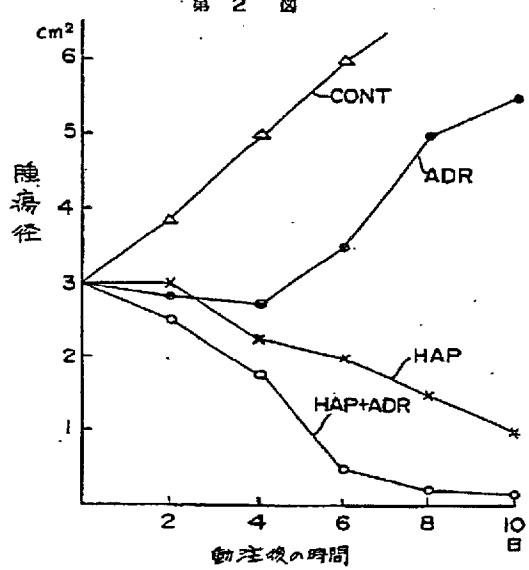
特許出願人 株式会社 アルス・ジャパン
(ほか1名)

代理人 収 哲郎 (ほか2名)

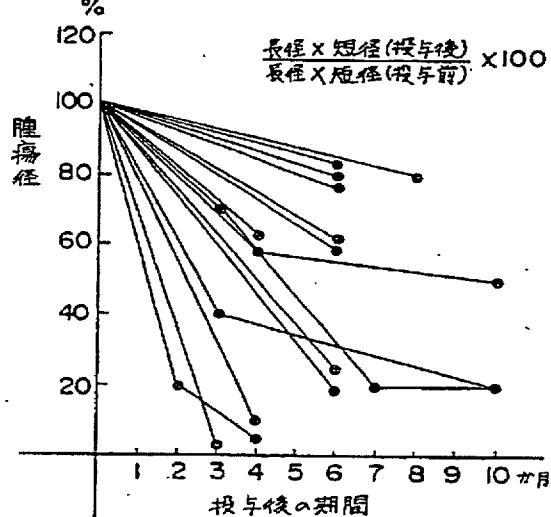
第 1 図



第 2 図



第 3 図



第 4 図

A D R (1.5 mg / kg) を用いた密栓
化学療法 1 時間後における腫瘍内 A D R
濃度

化学療法	A D R 濃度 (μ g / g)
A D R 単独	4.8
H A P - A D R 密栓	11.6
H A P 密栓	0